

ОТЗЫВ

официального оппонента Гурьевой Ирины Владимировны, доктора медицинских наук, профессора, заведующей сектором реабилитации и профилактики инвалидности вследствие эндокринной патологии и формирования здорового образа жизни Федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральное бюро медико-социальной экспертизы» Министерства труда и социальной защиты Российской Федерации на диссертацию Бреговской Анны Вадимовны «Клинико-патогенетические особенности поражения малых нервных волокон у больных сахарным диабетом 1 типа», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по научной специальности 3.1.19. Эндокринология.

Актуальность работы

Дистальная диабетическая нейропатия – одно из самых частых осложнений, встречающееся у пациентов с 1 типом сахарного диабета. Прогрессирование неврологического дефицита увеличивает риск развития синдрома диабетической стопы, ампутаций и может привести к инвалидизации пациентов с последующим значимым снижением качества жизни. Так как именно хроническая гипергликемия является причиной развития периферической диабетической нейропатии, текущие клинические стратегии делают упор на компенсацию сахарного диабета и уменьшение вариабельности уровня глюкозы крови, как методов, позволяющих профилактировать ранний дебют данного осложнения и замедлить его прогрессирование. Несмотря на прилагаемые превентивные меры, не менее трети пациентов с 1 типом сахарного диабета сталкиваются с поражением периферических нервов. Бессимптомность неврологического дефицита на начальных этапах затрудняет постановку диагноза, а позднее выявление повреждений нервных волокон на необратимых стадиях не позволяет эффективно корректировать течение заболевания и может значимо ухудшить клинические прогнозы. Таким образом, актуальность исследований, направленных на поиск новых методов ранней диагностики диабетической нейропатии, новых суррогатных точек, а также терапевтических решений, улучшающих клинические результаты, трудно переоценить.

В ходе развития диабетической дистальной нейропатии самыми первыми поражаются малые немиелинизированные нервные волокна. Роговица является наиболее иннервируемой тканью, а ее поверхностное расположение и

прозрачность открывает возможности для визуализации суббазального нервного сплетения. Конфокальная микроскопия роговицы – метод, позволяющий объективно, количественно и качественно оценить дегенерацию и регенерацию малых нервных волокон. Изменения роговичных нервов, выявляемых по данным конфокальной микроскопии роговицы сопоставимы с плотностью внутриэпидермальных нервных волокон, определяемой при биопсии кожи. Неинвазивность и воспроизводимость метода имеет большое преимущество в клинической практике, в том числе в отношении субклинических форм дистальной диабетической нейропатии. Однако сохраняется ряд вопросов в отношении возможностей динамического контроля за состоянием малых нервных волокон и пластичности немиелинизированных нервов, что требует продолжения изучения данных аспектов.

Степень обоснованности научных положений исследования, выводов и рекомендаций

Дизайн исследования хорошо продуман, количество пациентов является достаточным, характеристики пациентов позволяют считать выборку репрезентативной и говорят о достоверности и обоснованности основных положений и выводов автора. Клинические, лабораторные, инструментальные методы исследования, подходы к статистическому анализу данных современны, информативны и соответствуют методологическим стандартам. В описательной части исследования отражены сравнительные характеристики структуры малых нервных волокон у пациентов с сахарным диабетом 1 типа и здоровых людей, выбранных в качестве группы контроля, произведен поиск предикторов неврологического дефицита и выявлены корреляции с клинико-инструментальными данными. В интервенционной части показана пластичность немиелинизированных нервных волокон и возможности замедления прогрессирования дистальной диабетической нейропатии, что соответствует заявленной методологии. Выводы, положения, выносимые на защиту, логично вытекают из полученных результатов и соответствуют целям и задачам исследования. Результаты диссертационного исследования не противоречат ранее опубликованным данным отечественных и зарубежных авторов, и при этом расширяют их. Основные результаты исследования были представлены на научно-практических конференциях, в том числе с международным участием, опубликованы в рецензируемых печатных изданиях. Запатентованный автором метод ранней диагностики дистальной диабетической нейропатии является полезным не только в научной, но и клинической практике.

Научная новизна и практическая значимость исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций

Диссертационная работа представляет собой проспективное, диагностическое интервенционное исследование и имеет значительную научную и практическую ценность, расширяя и углубляя понимание клинко-патогенетических особенностей изменений немиелизированных нервных волокон у пациентов с сахарным диабетом 1 типа на ранних этапах развития диабетической полинейропатии. Данная работа одной из первых на российской популяции проводит всесторонний анализ не только связей между структурными изменениями нервов суббазального нервного сплетения роговицы и клиническими, а также электрофизиологическими показателями нервов нижних конечностей, но и демонстрирует интервенционные возможности в достижении положительной динамики морфологических характеристик роговичных нервов. Также обращает на себя внимание особенность выборки пациентов, включенных в исследование, чьи характеристики с высокой достоверностью могут говорить о нейропатии именно диабетического генеза, исключая влияние возраста и сопутствующей патологии на структуру и функции нервных волокон. Проведенный объем исследования достаточен для обоснования выводов и дает почву для дальнейших научных исследований.

Внедрение в конфокальной микроскопии в клиническую практику позволит облегчить раннюю диагностику диабетической полинейропатии у пациентов с сахарным диабетом 1 типа, что в свою очередь позволит профилактировать прогрессию неврологического дефицита, уменьшая риски травматизации и ранней инвалидизации пациентов. Применение конфокальной микроскопии роговицы в рамках диагностики дистальной диабетической нейропатии, оценки динамики состояния роговичных нервов в ходе лечения сахарного диабета и терапии самой диабетической полинейропатии внедрено как в учебную, так и в практическую деятельность клинических отделений ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» и Санкт-Петербургского Территориального диабетологического центра в составе СПбГБУЗ «Городской консультативно-диагностический центр №1».

Оценка структуры и содержания диссертационной работы

Диссертация Бреговской А.В. «Клинко-патогенетические особенности поражения малых нервных волокон у больных сахарным диабетом 1 типа» носит характер законченного исследования. Исследование имеет традиционную структуру, оформлено по стандартному образцу в соответствии

с требованиями ВАК Российской Федерации, включает в себя 124 страницы машинописного текста и состоит из введения, четырех глав, включающих в себя обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты исследования, обсуждения полученных данных, а также заключения, выводов, практических рекомендаций, перспектив дальнейшей разработки темы, списка сокращений, списка литературы и приложений. Библиография включает 151 источник литературы. Работа проиллюстрирована 16 таблицами и 20 рисунками. Содержание работы и выносимые на защиту положения соответствуют паспорту специальности 3.1.19. Эндокринология и всем требованиям, предъявляемым к исследованиям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Во введении автором изложены актуальность темы исследования, степень ее разработанности, цель и задачи указаны, основные положения, выносимые на защиту, сформулированы четко, научная новизна и практическая значимость полученных результатов обоснованы.

Литературный обзор выполнен на высоком уровне с глубоким анализом источников, включая современные зарубежные и отечественные исследования. Изложение материала построено логично, систематизировано и отражает все основные аспекты этиологии, патогенеза дистальной диабетической нейропатии, а также обозначает существующие проблемы диагностики, лечения. Выборка источников актуальная и достаточная. Текст стилистически и грамматически корректен.

В Главе 2 «Материалы и методы исследования» представлена подробная методология всех этапов исследования, четко обозначены характеристики пациентов, данные о ходе проведенных клинико-лабораторных, инструментальных и статистических методов исследований, используемых автором в научной работе.

В Главе «Результаты исследования» представлены подробные результаты обследования пациентов и группы контроля. Дана клиническая характеристика пациентов с 1 типом сахарного диабета и периферической диабетической нейропатией, выполнен сравнительный анализ данных конфокальной микроскопии роговицы у пациентов с 1 типом сахарного диабета и здоровых людей, выбранных в качестве группы контроля, проведено сравнение структурных изменений малых нервных волокон роговицы с клиническими проявлениями дистальной диабетической нейропатии, данными неврологического осмотра и результатами электронейромиографии нижних конечностей. Во второй, интервенционной части исследования проведена оценка влияния терапии препаратом альфа-липоевой кислоты и компенсации сахарного диабета на состояние нервов суббазального нервного сплетения

роговицы. По совокупности данных продемонстрировано положительное влияние строгого гликемического контроля на структуру роговичных нервов и функцию двигательных и чувствительных нервов нижних конечностей. Терапия альфа-липоевой кислотой также улучшила состояние малых нервных волокон роговицы, показатели электронейромиографии и сгладила клинические проявления дистальной диабетической нейропатии у пациентов с исходно компенсированным сахарным диабетом. После стабилизации гликемического профиля у пациентов с изначально нецелевыми значениями уровня глюкозы крови терапия препаратом альфа-липоевой кислоты показала дополнительное улучшение данных конфокальной микроскопии роговицы и электронейромиографии нижних конечностей.

В разделе «Обсуждение полученных результатов» автор подводит итог проделанной работы, проводит анализ, обобщение, интерпретацию результатов, полученных в ходе диссертационного исследования данных и сравнивает их с данными мировой литературы. Поставленные задачи выполнены в полном объеме. Выводы и практические рекомендации основаны на достоверно подтвержденном фактическом материале с уточнением перспектив дальнейшей разработки темы исследования.

Текст диссертационного исследования хорошо структурирован, стилистически грамотен. Диссертационная работа оформлена в соответствии с предъявляемыми требованиями, доступно отражает суть проведенного исследования.

Апробация работы

По результатам исследования опубликовано 8 печатных работ, 2 из которых опубликовано в журналах, включенных в «Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий» Высшей аттестационной комиссии при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации, 1 – в издании, индексируемом в базе SciVerse Scopus, а также получен 1 патент «Способ диагностики ранних неврологических нарушений у пациентов с сахарным диабетом 1 типа». Основные положения диссертационного исследования были представлены на 3х научных конференциях, в том числе с международным участием в виде устных и постерных докладов: на Всероссийской конференции с международным участием «Командный подход в современной эндокринологии» 26-28.05.2016, Всероссийская молодежная конференция с международным участием «Алмазовские чтения – 2018» и конференции Фундаментальной науки и клинической медицины – человек и его здоровье, где работа заняла 3-е место конкурса докладов.

Личный вклад автора

Личный вклад Бреговской А.В. состоит в непосредственном личном участии во всех этапах диссертационного исследования, включая планирование дизайна исследования, подбор и маршрутизацию пациентов. Также автор проводил анализ их медицинской документации, сбор анамнеза, полный осмотр пациентов, в том числе неврологический и лично выполнял конфокальную микроскопию роговицы. Автором лично проводился анализ изображений конфокальной микроскопии роговицы, их обработка вручную и с помощью программного обеспечения. В ходе исследования Бреговской А.В. постоянно поддерживала связь с включенными в исследование пациентами, выполняла анализ дневников суточных колебаний глюкозы крови, коррекцию инсулинотерапии, регулировал ход терапии. По результатам полученных данных автором была сформирована база данных и проведена статистическая обработка с систематизацией результатов, выполнена подготовка статей, их публикация в журналах, а также подготовка докладов и выступления на конференциях.

Замечания и вопросы по диссертации

Принципиальных замечаний по представленному диссертационному исследованию нет. При изучении диссертационной работы возникли следующие вопросы, предлагаемые для дискуссии:

1. Согласно поставленной задаче номер 2 автором обнаружена взаимосвязь показателей КМР с выраженностью неврологического дефицита (шкала NDS), симптомами (шкала NTSS-9), ЭНМГ. Хотелось бы уточнить, в группе пациентов, отобранных для включения, присутствовал ли болевой фенотип диабетической нейропатии и была ли данная взаимосвязь более выражена при болевом фенотипе поражения у обследованных пациентов, или при нарушении температурной и болевой чувствительности, как составных частей шкалы NDS.
2. Автором применен для диагностики нейропатии метод корнеальной конфокальной микроскопии роговицы, который так и не вошел до сих пор в международные стандарты диагностики диабетической нейропатии. Интересно узнать мнение автора о возможных причинах данного факта, факторах, влияющих на результат и ограничениях метода, диагностической точности метода по сравнению с биопсией кожи стоп (оценка интраэпидермальной плотности тонких нервных волокон). Интересно узнать о механизмах, приводящих к извитости нервных волокон роговицы, какие другие причины были исключены, как факторы с возможным влиянием на

изменения показателей КМР, так как автор утверждает о наличии чисто диабетического поражения.

3. Автором выбран дизайн последовательного интервенционного наблюдения – первично коррекция гликемического контроля до достижения гликогемоглобина ниже 7 ммоль/л, с оценкой результата, а потом добавление тиоктовой кислоты с дополнительным положительным эффектом, что не всегда возможно в реальной клинической практике в связи с индивидуализацией целевых критериев. Хотелось бы узнать мнение автора о целесообразности сочетанного применения этих двух стратегий и соответственно вытекаемых из этого практических рекомендаций.

В качестве замечания: в последнем выводе следовало конкретизировать какой именно курс терапии альфа-липоевой кислотой (дозу, путь введения, длительность) и в каких условиях (после достижения гликогемоглобина ниже 7 ммоль/л) привел к дополнительному улучшению симптомов, признаков и параметров ЭНМГ у пациентов с сахарным диабетом 1 типа и диабетической полинейропатией как симптомного, болевого, так и бессимптомного течения.

С моей точки зрения, этот вывод является важным достижением работы, позволяющим улучшить профилактику прогрессирования данного осложнения, увидеть диагностические перспективы его мониторинга и улучшить качество жизни пациентов с диабетом и диабетической полинейропатией.

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Бреговской Анны Вадимовны «Клинико-патогенетические особенности поражения малых нервных волокон у больных сахарным диабетом 1 типа» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, выполненная под руководством доктора медицинских наук, директора Института эндокринологии, заведующей кафедрой эндокринологии Института медицинского образования ФГБУ НМИЦ им. В.А. Алмазова Минздрава России, профессора, член-корреспондента РАН Гриневой Елены Николаевны, является законченной научно-квалификационной работой, решающей актуальную не только научную, но и практическую задачу ранней диагностики дистальной диабетической нейропатии и определяет возможности своевременной интенсификации терапии данной патологии.

По своей актуальности, новизне, научной и практической значимости диссертационная работа Бреговской Анны Вадимовны на тему «Клинико-патогенетические особенности поражения малых нервных волокон у больных сахарным диабетом 1 типа» соответствует всем требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук согласно п. 9-14

Положения «О присуждении ученых степеней», утверждённого Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 № 842 (в актуальной редакции), а ее автор Бреговская Анна Вадимовна достойна присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.19. Эндокринология.

Официальный оппонент

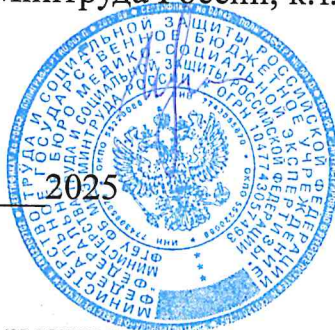
Заведующая сектором реабилитации и профилактики инвалидности вследствие эндокринной патологии и формирования здорового образа жизни ФГБУ ФБ МСЭ Минтруда России, доктор медицинских наук, профессор кафедры эндокринологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России

Гурьева И.В.

Подпись доктора медицинских наук, профессора Гурьевой И.В. заверяю:
Заместитель руководителя по общим вопросам
ФГБУ ФБ МСЭ Минтруда России, к.т.н.

Жалнина И.Д.

« 29 » 04



Контактная информация:

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральное бюро медико-социальной экспертизы» Министерства труда и социальной защиты Российской Федерации (ФГБУ ФБ МСЭ Минтруда России)

Адрес: 127486, г. Москва, ул. Ивана Сусанина, д.3

Телефон: 8 (499) 487-57-11;

Электронная почта: fbmse@fbmse.ru